

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-163068

⑬ Int. Cl.<sup>9</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)7月15日

C 07 D 241/04

265/30

279/12

413/06

417/06

// A 61 K 31/495

31/535

31/54

AAH

6529-4C

7624-4C

7431-4C

7451-4C

9051-4C

7252-4C

7252-4C

7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全16頁)

⑮ 発明の名称 カルボン酸アミド化合物

⑯ 特 願 平2-212751

⑰ 出 願 平2(1990)8月9日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)8月11日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-208476

㉑ 発 明 者	寺 田	敦 祐	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉒ 発 明 者	和 智	一 之	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉓ 発 明 者	飯 塚	義 夫	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉔ 発 明 者	藤 林	玄 二	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
㉕ 出 願 人	三 共 株 式 会 社		東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号	
㉖ 代 理 人	弁 理 士	大 野 彰 夫		

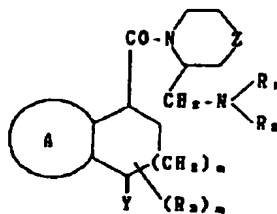
明 細 書

1. 発明の名称

カルボン酸アミド化合物

2. 特許請求の範囲

一般式



(1)

(式中、環Aは同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基、アリール基、アシル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基若しくは水酸基で置換されてもよい芳香環または複素環を表わし、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または互いに窒素原子と結合して形成する環状アミノ基を表わし、R<sub>3</sub> は水素原子または低級アルキル基を表わし、Yは2個の水素原子ま

たは酸素原子を表わし、mは1または2を表わし、nは0、1または2を表わし、Zは酸素原子、硫黄原子または低級アルキル基若しくはアラルキル基を置換基として有していてもよいイミノ基を表わす。)

を有するカルボン酸アミド化合物またはその薬理上許容し得る酸付加塩。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、鎮痛作用を表わす医薬として有用である新規カルボン酸アミド誘導体またはその薬理上許容し得る酸付加塩に関するものである。

発明が解決しようとする課題

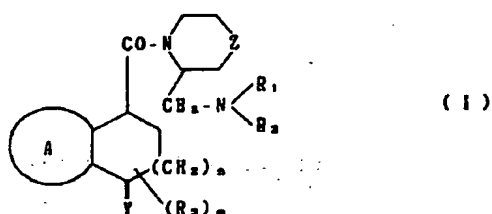
中枢には鎮痛作用に関与するレセプターとして $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ の存在が明らかにされている。この中で、 $\kappa$ -レセプターに親和性を有するアゴニストが強い鎮痛作用を示し、 $\mu$ -レセプターアゴニストのモルヒネ等に見られる依存性、耐性形成作用、呼吸抑制作用、平滑筋運動抑制作用などの副作用を示さないとされている。従って、 $\kappa$ -レセプタ

ーアゴニストは、臨床上極めて有意義な薬物である。

本発明者等は、鎮痛剤の開発を目的として、複素環化合物の合成並びに薬理活性の研究を重ねた結果、前記一般式(1)で表わされる新規なカルボン酸アミド誘導体が、上記のようなすぐれた特徴を有する鎮痛作用を表わす化合物であることを見出して本発明を完成するに至った。

#### 発明の構成

本発明は一般式



を有する新規なカルボン酸アミド化合物またはその薬理上許容し得る酸付加塩に関するものである。

上記式中、環Aは同一または異なって、ハロゲン原子、低級アルキル基、アリール基、アシル基、

ルのような炭素数2乃至4個を有する脂肪族アシル基、ベンジル、*o*,*m*,*p*-トルオイル、*o*,*m*,*p*-アニソイル、*o*,*m*,*p*-フロオロベンジルのような芳香族アシル基、メトキシ、エトキシ、プロホキシ、イソプロボキシのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルコキシ基、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキルチオ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基若しくは水酸基などの同一又は組合わされた1乃至3個の置換分を有してもよいベンゼン、ナフタレンあるいはチオフェン、フラン、ピリジンのような芳香環あるいは、酸素原子、窒素原子若しくは硫黄原子を含有する5または6員複素環を示し：

$R_1$  および  $R_2$  は同一または異なって、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示すか、あるいは互いに窒素原子と結合して形成する1-ピロリジニル、

低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基若しくは水酸基で置換されてもよい芳香環または複素環を表わし、 $R_1$  および  $R_2$  は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基または互いに窒素原子と結合して形成する環状アミノ基を表わし、 $R_3$  は水素原子または低級アルキル基を表わし、Yは2個の水素原子または酸素原子を表わし、*m*は1または2を表わし、*n*は0, 1 または2を表わし、Zは酸素原子、硫黄原子または低級アルキル基若しくはアラルキル基を置換基として有してもよいイミノ基を表わす。

前記一般式(1)において、好適にはAはフッ素、塩素、臭素のようなハロゲン原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基、フェニル、ナフチル、*o*,*m*,*p*-トリル、*o*,*m*,*p*-メトキシフェニル、*o*,*m*,*p*-クロロフェニルのような置換されていてもよいアリール基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリ

ビベリジノ、ヘキサメチレンイミノ、モルホリノまたは4位に置換基としてメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような低級アルキル基若しくはベンジル、フェネチル、*p*-メチルベンジル、*p*-メトキシベンジル、*m*-クロロベンジルのようなアラルキル基を有していてもよい1-ビベラジニルのような5乃至7員環状アミノ基を示し、

$R_3$  は水素原子またはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのような炭素数1乃至3個を有する直鎖状若しくは分枝鎖状のアルキル基を示すが、*m*が2である場合には $R_3$  は異なった上記の基を示すことができる。

Zは酸素原子、硫黄原子、または置換基としてメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルのような低級アルキル基若しくはベンジル、フェネチル、*p*-メチルベンジル、*p*-メトキシベンジル、*m*-クロロベンジルのようなアラルキル基を有していてもよいイミノ基を示す。

前記一般式(1)において、さらに好適な置換基としては、環Aが置換基としてフッ素原子、塩

素原子のようなハロゲン原子またはメチル、エチルのような炭素数1乃至2個のアルキル基を有するベンゼン環またはチオフェン環であり、式- $\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{smallmatrix}$ 基がジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基のような炭素数1乃至2個のジアルキルアミノ基、1-ピロリジニル基またはピペリジノ基であり、 $\text{R}_3$ が水素原子であり、 $\text{Y}$ が2個の水素原子または酸素原子であり、 $n$ が0または1であり、さらに $Z$ が硫黄原子であるものをあげることができる。

前記一般式(1)を有する化合物は、必要に応じて渠理上許容し得る塩にすることができる。

そのような塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような鉱酸の酸付加塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩、シュウ塩酸、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩のような有機酸の酸付加塩があげられる。

本発明によって得られる前記一般式(1)を有する化合物として例えば以下に記載する化合物又

はその塩酸塩若しくはメタンスルホン酸塩があげられる。

- (1) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (2) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (3) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-クロル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (4) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(5-クロル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (5) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (6) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(5-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (7) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-メトキシインダンカルボニル)チオモルホリン
- (8) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(5-メトキシ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (9) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (10) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(5-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (11) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-6-クロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (12) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(6-クロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (13) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-6-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (14) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(6-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (15) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-6-メトキシ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (16) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(6-メトキシ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (17) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-6-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (18) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(6-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (19) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (20) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)

チオモルホリン

- (21) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5,6-ジフルオロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (22) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(5,6-ジフルオロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (23) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5,6-ジメチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (24) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(5,6-ジメチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (25) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (26) 3-ビペリジノメチル-4-(1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (27) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニル)-チオモルホリン

モルホリン

- (36) 3-ビペリジノメチル-4-(6-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (37) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-6-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (38) 3-ビペリジノメチル-4-(6-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (39) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (40) 3-ビペリジノメチル-4-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (41) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-5,6-ジフルオロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (42) 3-ビペリジノメチル-4-(5,6-ジフルオロ-1-インダンカルボニル)チオモルホ

- (28) 3-ビペリジノメチル-4-(5-クロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (29) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (30) 3-ビペリジノメチル-4-(5-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (31) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-5-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (32) 3-ビペリジノメチル-4-(5-イソプロピル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (33) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-6-クロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (34) 3-ビペリジノメチル-4-(6-クロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (35) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-6-メチル-1-インダンカルボニル)チオ

リン

- (43) 3-ビペリジノメチル-4-(3-オキソ-5,6-ジメチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (44) 3-ビペリジノメチル-4-(5,6-ジメチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (45) 3-モルホリノメチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)-チオモルホリン
- (46) 3-モルホリノメチル-4-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (47) 3-(1-(4-メチル)ビペラジニル)メチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)-チオモルホリン
- (48) 3-(1-(4-メチル)ビペラジニル)メチル-4-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン
- (49) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-

- [4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (50) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (51) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6 - クロロ - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (52) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6 - クロロ - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (53) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6 - メチル - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (54) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6 - メチル - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (55) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6 - イソプロビル - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (56) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6 - イソプロビル - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (57) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [7 - クロロ - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (58) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [7 - クロロ - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (59) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [7 - メチル - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (60) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [7 - メチル - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (61) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [7 - イソプロビル - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (62) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [7 - イソプロビル - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (63) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6,7-ジクロロ - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (64) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6,7-ジクロロ - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (65) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6,7-ジフルオロ - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (66) 3 - (1 - ビロリジニル) メチル - 4 - [6,7-ジフルオロ - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (67) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (68) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (69) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [6 - クロロ - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (70) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [6 - クロロ - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (71) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [6 - メチル - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (72) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [6 - メチル - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (73) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [7 - クロロ - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (74) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [7 - クロロ - 1,2,3,4-テトラヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン
- (75) 3 - ビベリジノメチル - 4 - [7 - メチル - 4 (3H) - オキソ - 1,2-ジヒドロ - 1 - ナフトイル] チオモルホリン

- (76) 3-ビベリジノメチル-4-(7-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)チオモルホリン
- (77) 3-ビベリジノメチル-4-[6,7-ジクロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]チオモルホリン
- (78) 3-ビベリジノメチル-4-(6,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)チオモルホリン
- (79) 3-モルホリノメチル-4-[4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]チオモルホリン
- (80) 3-モルホリノメチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)チオモルホリン
- (81) 3-モルホリノメチル-4-[6,7-ジクロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]チオモルホリン
- (82) 3-モルホリノメチル-4-(6,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)チオモルホリン
- (83) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-1-インダンカルボニル)モルホリン
- (84) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン
- (85) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン
- (86) 3-モルホリノメチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン
- (87) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-[4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]モルホリン
- (88) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)モルホリン
- (89) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-
- [6,7-ジクロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]モルホリン
- (90) 3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(6,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)モルホリン
- (91) 3-ジメチルアミノメチル-4-(3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン
- (92) 1-(3-オキソ-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (93) 1-(1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (94) 1-(3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (95) 1-(5-クロロ-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (96) 1-(3-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (97) 1-(5-メチル-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (98) 1-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (99) 1-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (100) 1-[4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (101) 1-(1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピベラジン
- (102) 1-[6-クロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]-2-(1-

ーピロリジニル) メチル-4-メチルピペラジン

(103) 1-(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)-2-(1-ピロリジニル) メチル-4-メチルピペラジン

(104) 1-[6,7-ジクロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]-2-(1-ピロリジニル) メチル-4-メチルピペラジン

(105) 1-(6,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフトイル)-2-(1-ピロリジニル) メチル-4-メチルピペラジン

(106) 1-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)-2-ピペリジノメチル-4-メチルピペラジン

(107) 1-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)-2-ピペリジノメチル-4-メチルピペラジン

(108) 3-(1-ピロリジニル) メチル-4-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)

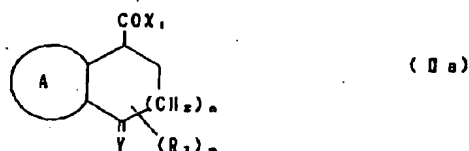
(3-オキソ-5-メチルチオ-1-インダンカルボニル) チオモルホリン

並びにこれらのジアステレオ異性体および光学活性異性体。

本発明による新規化合物は以下に示す方法によって合成することができる。

#### 製法 1

前記一般式(1)を有するカルボキシアミド誘導体は一般式



(式中、A、R<sub>1</sub>、Y、mおよびnは前述したものと同意義を示し、X<sub>1</sub>は塩素、臭素のようなハロゲン原子を示す。)

を有するカルボン酸ハライド誘導体を一般式

モルホリン

(109) 4,5-ジヒドロ-4-[3-(1-ピロリジニル) メチルチオモルホリン-4-カルボニル]-6-オキソ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン

(110) 4,5-ジヒドロ-4-[3-(1-ピロリジニル) メチルチオモルホリン-4-カルボニル]-6H-シクロペンタ[b]チオフェン

(111) 4,5-ジヒドロ-4-[3-(1-ピロリジニル) -メチルチオモルホリン-4-カルボニル]-6-オキソ-6H-シクロペンタ[b]フラン

(112) 4,5-ジヒドロ-4-[3-(1-ピロリジニル) メチルチオモルホリン-4-カルボニル]-7(6H)-オキソベンゾ[b]チオフェン

(113) 3-(1-ピロリジニル) メチル-4-(2,2-ジメチル-3-オキソ-1-インダンカルボニル) チオモルホリン

(114) 3-(1-ピロリジニル) メチル-4-



(式中、Z、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前述したものと同意義を示す。)

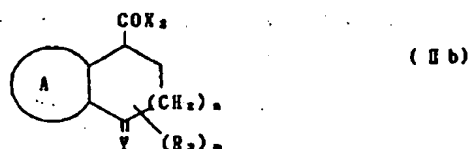
を有するアミノ化合物と反応させることによって得られる。

本反応は、一般に不活性溶媒中、塩基の存在下で行なわれる。使用する溶剤としてはメチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル化合物等が好適に用いられる。反応温度は-10℃から通常使用する溶剤の沸点温度が好適である。反応時間は反応温度等により異なるが、通常30分~3時間である。用いられる塩基としてはトリエチルアミン、DBU等の有機アミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナト

リウム、水酸化カリウム等の無機塩基が好適である。かくして得られる一般式 (I) の化合物は、所望により、塩酸、硫酸、リン酸などの鉱酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの有機酸と処理することによって、薬理上許容し得る酸付加塩とすることができる。

## 製法 2

前記一般式 (I) を有する化合物は一般式



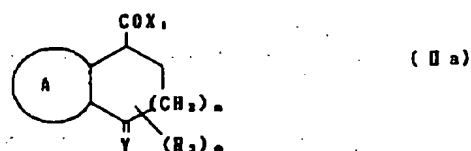
(式中、A、R<sub>1</sub>、Y、m および n は前述したものと同意義を示し、X<sub>1</sub> はヒドロキシ基を示す。) を有するカルボン酸誘導体を一般式



機アミンが好適である。

## 製法 3

前記一般式 (I) を有する化合物は一般式



(式中、A、R<sub>1</sub>、Y、m、n および X<sub>1</sub> は前述したものと同意義を示す。)

を有するカルボン酸ハライド誘導体を一般式



(式中、Z、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前述したものと同意義を示す。)

を有するアミノ化合物と反応させることによって得られる。

(式中、Z、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前述したものと同意義を示す。)

を有するアミノ化合物と反応させることによって得られる。

本反応は、化合物 (IIb) を不活性溶媒中、第三級アミンなどの存在下、一般式

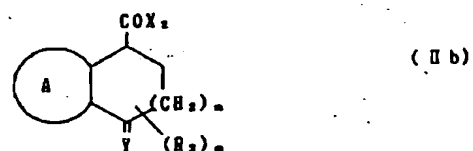


(式中、R<sub>1</sub> はメチル、エチル等の低級アルキル基を變わし、Hal は塩素、臭素のようなハロゲン原子を變わす。) で表わされる化合物と反応させ、混合酸無水物とし、さらに、この混合酸無水物を一般式 (III) のアミノ化合物と反応させることによって行なわれる。使用する溶剤としては、メチレンクロリド、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、又はエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル化合物が好適に用いられる。反応温度は -10 °C ~ 通常使用する溶剤の還流温度が好適である。反応時間は反応温度等により異なるが、通常 30 分 ~ 6 時間である。用いられる塩基はトリエチルアミン、ピリジン等の有

本反応は、一般に 1N ~ 4N の水酸化ナトリウム溶液中で行なわれる。反応温度は -5 °C ~ 0 °C が好適である。反応時間は反応温度等により異なるが、通常 30 分 ~ 3 時間である。反応終了後、前記一般式 (I) を有する目的化合物は常法により反応混合物から採取される。

## 製法 4

前記一般式 (I) を有する化合物は一般式



(式中、A、R<sub>1</sub>、Y、m、n および X<sub>2</sub> は前述したものと同意義を示す。)

を有するカルボン酸誘導体を一般式





(式中、Z、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は前述したものと同意義を示す。)

を有するアミン化合物と反応させることによって得られる。

本反応は、一般に不活性溶媒中、トリフェニルホスフィンおよび 2,2'-ビリジンジスルフィドの存在下に行なわれる。使用する溶剤としては、テトラヒドロフランあるいはジメチルホルムアミドが好適に用いられる。反応温度は 0℃～100℃である。反応時間は反応温度により異なるが、通常 30 分～3 時間である。

反応終了後、前記一般式 (I) を有する目的化合物は常法により、反応混合物から採取される。例えば、カラムクロマトグラフィーなどによって精製するか、又、常法に従って塩酸塩のような酸付加塩の形にして精製することもできる。

このようにして製造される前記一般式 (I) を有する化合物は、その構造における不斉炭素原子に基づくジアステレオ異性体および光学異性体が存在する。従って、所望に応じて化合物 (I) の

異性体混合物を通常の分離法によってそれぞれの異性体を分離するか、あるいは光学分割された原料化合物 (II) および/あるいは (III) を用いて上記の反応を行なうことによって、対応する目的化合物 (I) の光学異性体を得ることができる。

#### 発明の効果

本発明の一般式 (I) の新規カルボン酸アミド誘導体又はその酸付加塩は、以下に示すように抗炎症作用、鎮痛作用などの薬理作用を要す。

#### 薬理学的試験

本発明の化合物の薬理学上の活性は以下の試験方法を用いて行なった。

#### マウスにおけるパラフェニルキノン苦悶試験

ジューグモンド (Siegmund) ら、プロシーディングソサイエティ エクスペリメンタル バイオロジー - メディシン (Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.) 95, 729 (1957) の方法に準じて行なった。

体重約 20 g の雄性の ddy マウス (日本エスエルシ) を実験前日より約 16 時間絶食させて 1 群 5 - 10 匹用いた。テスト化合物を生理的食塩液

に溶解して皮下注射後、15 分に 0.03% のパラフェニルキノンを 0.1 ml/マウス宛て腹腔内注射し、その 5 分後から 10 分間マウスが行う苦悶反応 (ライジング反応) の数を計測した。生理的食塩液のみを注射した対照群の平均苦悶反応数の 1/2 以下に減少したマウスを鎮痛作用有効動物と規定し、各薬用量につき有効動物数/使用動物数を求め、プロビット法により ED<sub>50</sub> (50% 有効薬用量) を算出した。

#### 受容体親和性試験

##### 脳粗膜標品の調製

パステルナーク (Pasuternak) ら、モレキュラーファーマコロジー (Mol. Pharmacol.) 11, 340 (1975) の方法で実施した。体重 400 - 700 g のハートレー系雄性モルモット (日本エスエルシ) の小脳を除去した全脳を 30 倍容の氷冷した 50 mM トリスバッファー (pH 7.4) 中でポリトロンを用いてホモゲナイズ後、49,000 × g で 15 分間遠心分離し、沈澱したペレットを同一バッファーで再懸濁させた。その懸濁液を 37℃、30 分

間インキュベートした後、再び同一条件で遠心分離し、その沈澱を 30 倍容のバッファーに懸濁させて -80℃ で保存した。使用時には懸濁後、ダウンス型ホモジナイザーで均一化し最終蛋白濃度が 0.5 mg/ml となるように希釈した。

#### α (カップバー) 受容体への結合

マグナン (Maganan) ら、アチーブ ファーマコロジー (Arch. Pharmacol.) 319, 197 (1982) の方法に準じて行なった。トリチュームで標識した 0.6 nM のエチルケトサイクラゾシンをリガンドとして、その脳膜標品への結合は μ および δ 受容体を 100 nM の DAGO (D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Gly-oL<sup>5</sup> エンケファリン) および 10 nM の DADLB (D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup>) - エンケファリン) を加えて飽和させた条件で実施した。脳膜標品と標識および非標識リガンド、被検化合物を 1 ml のトリスバッファー中で 25℃、45 分間インキュベート後、5 ml の氷冷バッファーを加えてワットマン GF/B 濾紙を用い減圧下に濾過し、2 回洗浄した。濾紙に結合した標識リガンドを乳化シンチレータ (ACS-II) を加えて一

夜放置後、液体シンチレーションカウンターで測定した。受容体に対する被検化合物の親和性は標識したリガンドの50%結合阻害率を示す濃度 ( $IC_{50}$ , nM) で表示した。

#### $\mu$ (ミュー) 受容体への結合

前記したマグナン (Magnan) らの方法に準じて行った。トリチュームでラベルした1nMのDAGOをリガンドに用いて、 $\kappa$ 受容体への結合実験と同様の操作で行い、また被検化合物の親和性も同一表示法で示した。

第 1 表

実施例 化合物	鎮痛作用 ( $ED_{50}$ , $\mu$ g/kg フェニルキノ ン 試験)	$\kappa$	オピオイド 受容体結合 ( $IC_{50}$ , nM) $\mu$
13	3.4	2.4	1135
14	76	3.1	2167
18-D <sub>1</sub>	1.3	0.67	698.2
22	82	4.1	5344
U-50488E	490	9.92	636
Morphine HCl	480	552	5.1

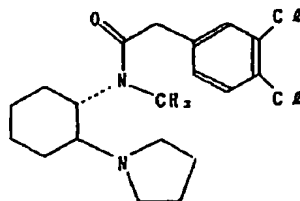
らに具体的に説明する。

#### 実施例 1

1-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-イン  
ダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メ  
チル-4-メチルピペラジン・二塩酸塩

2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチル  
ピペラジン・三塩酸塩 2.0 g を窒素気流下、ジク  
ロロメタン 150 ml に懸濁しておき激しく攪拌  
しながらトリエチルアミン 4.3 ml を加えた。20  
分間攪拌後、氷と食塩にて-10℃に冷却し、3  
-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボ  
ン酸クロリド (Lahiri et al.: J. Indian. Chem.  
Soc. 53, 1041 (1976) の方法に順じて合成したカル  
ボン酸を常法に従って酸クロリドとした。) 1.9  
g を含むジクロロメタン溶液 50 ml を滴下した。  
-10℃にて1時間30分間、室温にて2時間30  
分間攪拌後、反応物を飽和重曹水に注入し、エー  
テルにて抽出、抽出液を飽和食塩水にて洗浄、無  
水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶剤を留去、残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し

U-50488E:



従って、前記一般式 (1) を有する化合物又は  
その薬理上許容し得る酸付加塩は、鎮痛剤として  
有用である。

その投与形態としては例えば注射剤、錠剤、カ  
プセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる  
経口投与；坐剤による経腸投与；あるいは軟膏剤、  
クリーム剤、貼付剤などによる局所投与等をあげ  
ることができる。その使用量は症状、年齢、体重  
等によって異なるが、通常は注射剤の場合には成  
人に対して、1回0.005mg乃至10mgであり、  
経口投与の場合には、1回0.1mg乃至100mgで  
あり、それぞれ1日一回または数回に分けて投与  
することができる。

次に実施例および参考例をあげて、本発明をさ

て、酢酸エチル-トリエチルアミン (10:3)  
の溶出部より目的化合物の塩基 1.60 g が得られ  
た。これをメチレンクロリドに溶解し、4N-塩  
酸/1,4-ジオキサン溶液 2 倍モルを加えて、濃  
縮後、エタノール、アセトンの混合溶剤より再結  
晶して、融点 250~255℃ (dec.) を有する  
標記目的化合物が得られた。

元素分析値  $C_{20}H_{24}Cl_2N_2O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として

理 論 値 C, 48.80; H, 5.73; N, 8.54;  
Cl, 28.81

分 析 値 C, 49.20; H, 5.73; N, 8.54;  
Cl, 29.05

#### 実施例 2

1-(3-オキソ-5-メチル-1-インダン  
カルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル  
-4-メチルピペラジン・二塩酸塩

実施例 1 と同様の方法にて、2-(1-ピロリ  
ジニル)メチル-4-メチルピペラジン・三塩酸  
塩 1.0 g、トリエチルアミン 2.1 ml、および 3  
-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボン酸

クロリド 0.75 g を用いて融点 220 ~ 223 °C (dec.) を有する標記目的化合物 0.84 g を得た。

元素分析値  $C_{21}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として  
理論値 C, 57.66 ; H, 7.37 ; N, 9.61 ;  
C 2, 16.21

分析値 C, 57.86 ; H, 7.42 ; N, 9.32 ;  
C 2, 16.07

#### 実施例 3

1-(3-オキソ-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチル  
ピペラジン・二塩酸塩

実施例 1 と同様の方法にて、2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジン・三塩酸塩 3.21 g、トリエチルアミン 6.9 mmol、および 3-オキソ-1-インダンカルボン酸クロリド 4.5 g を用いて、融点 252 ~ 255 °C (dec.) を有する標記目的化合物 1.45 g を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{20}Cl_2N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として  
理論値 C, 56.74 ; H, 7.14 ; N, 9.92 ;  
C 2, 16.75

ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジン・  
二塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジン・三塩酸塩 1.0 g、トリエチルアミン 2.1 mmol 及び 6,7-ジクロロ-4-(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイルクロリド 1.0 g を用いて、融点 275 ~ 278 °C (dec.) を有する標記目的化合物 0.97 g を得た。

元素分析値  $C_{21}H_{18}Cl_2N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として  
理論値 C, 49.82 ; H, 5.97 ; N, 8.30 ;  
C 2, 28.01

分析値 C, 50.12 ; H, 5.83 ; N, 8.32 ;  
C 2, 27.90

#### 実施例 6

1-[6-クロロ-4-(3H)-オキソ-1,2-  
ジヒドロ-1-ナフトイル]-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジン・二塩  
酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、2-(1-ピ

分析値 C, 56.57 ; H, 7.25 ; N, 9.69 ;  
C 2, 16.56

#### 実施例 4

1-(5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)-2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチル  
ピペラジン・二塩酸塩

実施例 1 と同様の方法で、2-(1-ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジン・三塩酸塩 1.67 g、トリエチルアミン 3.6 mmol および 5,6-ジクロロ-1-インダンカルボン酸クロリド 1.5 g を用いて、融点 245 ~ 250 °C を有する標記目的化合物 1.54 g を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{18}Cl_2N_3O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$  として  
理論値 C, 50.23 ; H, 6.32 ; N, 8.79 ;  
C 2, 29.65

分析値 C, 50.09 ; H, 6.23 ; N, 8.74 ;  
C 2, 29.56

#### 実施例 5

1-[6,7-ジクロロ-4-(3H)-オキソ-  
1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]-2-(1-

ピロリジニル)メチル-4-メチルピペラジン・三  
塩酸塩 1.0 g、トリエチルアミン 2.1 mmol 及び 6-クロロ-4-(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイルクロリド 0.87 g を用いて、融点 268 ~ 274 °C (dec.) を有する標記目的化合物 0.92 g を得た。

元素分析値  $C_{21}H_{18}Cl_2N_3O_2$  として  
理論値 C, 54.50 ; H, 6.53 ; N, 9.08 ;  
C 2, 22.98

分析値 C, 54.68 ; H, 6.36 ; N, 9.01 ;  
C 2, 22.64

#### 実施例 7

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-  
オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリン 0.88 g、トリエチレンアミン 2.0 mmol 及び 3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニルクロリド 1.0 g を用いて、融点 250 ~ 257 °C (dec.) を有する

標記目的化合物 0.66 g を得た。

元素分析値  $C_{17}H_{23}Cl_2N_2O_3 \cdot H_2O$  として  
 理論値 C, 50.51 ; H, 5.58 ; N, 6.20 ;  
 $Cl, 23.50$   
 分析値 C, 50.43 ; H, 5.58 ; N, 6.27 ;  
 $Cl, 23.72$

#### 実施例 8

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-1-インダンカルボニル)モルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリン 0.86 g、トリエチルアミン 1.96 ml 及び 3-オキソ-1-インダンカルボニルクロリド 0.89 g を用いて、融点 260~265℃ (dec.) を有する標記目的化合物 0.35 g を得た。

元素分析値  $C_{17}H_{23}Cl_2N_2O_3$  として  
 理論値 C, 62.54 ; H, 6.91 ; N, 7.68 ;  
 $Cl, 9.72$   
 分析値 C, 62.26 ; H, 7.02 ; N, 7.73 ;

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリン 0.89 g、トリエチルアミン 2.0 ml 及び 3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニルクロリド 0.91 g を用いて、融点 220~229℃ (dec.) を有する標記目的化合物 0.83 g を得た。

元素分析値  $C_{17}H_{21}Cl_2N_2O_3$  として  
 理論値 C, 57.15 ; H, 6.06 ; N, 7.02 ;  
 $Cl, 17.76$   
 分析値 C, 56.90 ; H, 6.01 ; N, 7.00 ;  
 $Cl, 17.55$

#### 実施例 11

3-モルホリノメチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-モルホリノメチルモルホリン 1.25 g、トリエチルアミン 2.67 ml、および 3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニルクロリド 1.11 g を用いて、融点 210~216℃ (dec.) を有する標記

$Cl, 9.75$

#### 実施例 9

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボニル)モルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルモルホリン 0.89 g、トリエチルアミン 2.2 ml 及び 3-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボニルクロリド 0.83 g を用いて融点 225~230℃ を有する標記目的化合物 0.23 g を得た。

元素分析値  $C_{20}H_{27}Cl_2N_2O_3$  として  
 理論値 C, 63.40 ; H, 7.18 ; N, 7.39 ;  
 $Cl, 9.36$   
 分析値 C, 63.50 ; H, 7.09 ; N, 7.40 ;  
 $Cl, 9.49$

#### 実施例 10

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン・塩酸塩

目的化合物 0.7 g を得た。

元素分析値  $C_{17}H_{21}Cl_2N_2O_3$  として  
 理論値 C, 50.74 ; H, 5.15 ; N, 6.23 ;  
 $Cl, 23.65$   
 分析値 C, 50.43 ; H, 5.04 ; N, 6.16 ;  
 $Cl, 23.40$

#### 実施例 12

3-ジメチルアミノメチル-4-(3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニル)モルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-ジメチルアミノメチルモルホリン 0.90 g、トリエチルアミン 2.3 ml および 3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニルクロリド 1.03 g を用いて、融点 230~240℃ を有する標記目的化合物 1.03 g を得た。

元素分析値  $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_3$  として  
 理論値 C, 54.70 ; H, 5.94 ; N, 7.50 ;  
 $Cl, 19.00$   
 分析値 C, 54.36 ; H, 6.28 ; N, 7.28 ;

C<sub>2</sub>.19.21

## 実施例 13

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法で、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン 0.6 g、トリエチルアミン 0.6 g および 3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニルクロリド 1.0 g を用いて、融点 215~223℃を有する標記目的化合物 0.39 g を得た。

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S・H<sub>2</sub>O として

理論値 C, 48.74; H, 5.34; N, 5.99;  
S, 6.85

分析値 C, 48.46; H, 5.34; N, 5.90;  
S, 7.02

## 実施例 14

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボニル)チオモルホリン・塩酸塩

る標記目的化合物 2.8 g を得た。

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S として

理論値 C, 54.94; H, 5.82; N, 6.74;  
C<sub>2</sub>, 17.07; S, 7.72

分析値 C, 54.99; H, 6.02; N, 6.65;  
C<sub>2</sub>, 16.82; S, 7.63

## 実施例 16

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-6-メトキシ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン 0.97 g、トリエチルアミン 1.39 g および 3-オキソ-6-メトキシ-1-インダンカルボニルクロリド 1.23 g を用いて、融点 225~233℃を有する標記目的化合物 0.9 g を得た。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S として

理論値 C, 58.45; H, 6.62; N, 6.82;  
C<sub>2</sub>, 8.63; S, 7.80

分析値 C, 58.55; H, 6.85; N, 6.59;

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン 0.92 g、トリエチルアミン 1.64 g および 3-オキソ-5-メチル-1-インダンカルボニルクロリド 1.66 g を用いて、融点 232~234℃を有する標記目的化合物 1.35 g を得た。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S として

理論値 C, 60.82; H, 6.89; N, 7.09;  
C<sub>2</sub>, 8.97; S, 8.11

分析値 C, 60.57; H, 6.77; N, 7.06;  
C<sub>2</sub>, 8.69; S, 8.38

## 実施例 15

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン 3.7 g、トリエチルアミン 3.42 g および 3-オキソ-5-クロロ-1-インダンカルボニルクロリド 4.56 g を用いて、融点 200~205℃(dec.)を有する

C<sub>2</sub>, 8.50; S, 7.62

## 実施例 17

4,5-ジヒドロ-4-[3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン-4-カルボニル]-6-オキソ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン・塩酸塩

実施例 1 と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン 0.96 g、トリエチルアミン 1.39 g および 4,5-ジヒドロ-6-オキソ-6H-シクロペンタ[b]チオフェン-4-カルボニルクロリド 1.0 g を用いて、融点 204~223℃を有する標記目的化合物 0.5 g を得た。

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>・½H<sub>2</sub>O として

理論値 C, 51.57; H, 6.11; N, 7.07;  
C<sub>2</sub>, 8.95; S, 16.19

分析値 C, 51.71; H, 6.09; N, 7.08;  
C<sub>2</sub>, 8.76; S, 16.30

## 実施例 18

(3S\*)-3-(1-ピロリジニル)メチル

4-(1S\*)-5,6-ジクロロ-1-インダ  
シカルボニル]チオモルホリン・塩酸塩、(3S\*)  
-3-(1-ピロリジニル)メチル-4-[(1R\*)  
-5,6-ジクロロ-1-インダシカルボニル]チ  
オモルホリン・塩酸塩

実施例1と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン0.72g、トリエチルアミン0.8gおよび5,6-ジクロロ-1-インダシカルボニルクロリド1.08gを用いて反応し、中圧クロマトグラフィーにて分離すると、先に溶出するジアステレオ異性体D<sub>1</sub> 0.57g、後に溶出するジアステレオ異性体D<sub>2</sub> 0.19gを得られた。これらを塩酸塩とすると、融点220~230℃を有する標記目的化合物のジアステレオ異性体D<sub>1</sub>、融点230~242℃を有する標記目的化合物のジアステレオ異性体D<sub>2</sub>が得られた。

ジアステレオ異性体D<sub>1</sub>

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして

理論値 C, 52.36; H, 5.78; N, 6.43;

理論値 C, 49.80; H, 5.60; N, 5.81;

Cl, 22.07; S, 6.65

分析値 C, 49.54; H, 5.57; N, 5.81;

Cl, 22.35; S, 6.70

#### 実施例20

(3S\*)-3-(1-ピロリジニル)メチル  
-4-[(1S\*)-6,7-ジクロロ-4(3H)  
-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]チ  
オモルホリン・塩酸塩、(3S\*)-3-(1-  
ピロリジニル)メチル-4-[(1R\*)-6,7-  
ジクロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ  
-1-ナフトイル]チオモルホリン・塩酸塩

実施例1と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン3.7g、トリエチルアミン3.4gおよび6,7-ジクロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイルクロリド5.5gを用いて反応し、中圧クロマトグラフィーにて分離すると、先に溶出するジアステレオ異性体D<sub>1</sub> 1.9g、後に溶出するジアステレオ異性体D<sub>2</sub> 2.8gが得られた。これらを塩

Cl, 24.40; S, 7.36

分析値 C, 52.25; H, 5.70; N, 6.50;

Cl, 24.61; S, 7.35

ジアステレオ異性体D<sub>2</sub>

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして

理論値 C, 52.36; H, 5.78; N, 6.43;

Cl, 24.40; S, 7.36

分析値 C, 52.28; H, 5.70; N, 6.60;

Cl, 24.52; S, 7.29

#### 実施例19

3-ピペリジノメチル-4-(3-オキソ-5,6  
-ジクロロ-1-インダシカルボニル)チオモル  
ホリン・塩酸塩

実施例1と同様の方法によって、3-(1-ピペリジニル)メチルチオモルホリン0.9g、トリエチルアミン1.0gおよび3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダシカルボニルクロリド1.5gを用いて、融点146~155℃を有する標記目的化合物0.45gを得た。

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S・H<sub>2</sub>Oとして

酸塩とすると、標記目的化合物の融点263~264℃を有するジアステレオ異性体D<sub>1</sub>、融点264~265℃を有するジアステレオ異性体D<sub>2</sub>がそれぞれ得られた。

ジアステレオ異性体D<sub>1</sub>

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Sとして

理論値 C, 51.79; H, 5.43; N, 6.04;

Cl, 22.93; S, 6.91

分析値 C, 51.57; H, 5.70; N, 5.90;

Cl, 23.02; S, 6.85

ジアステレオ異性体D<sub>2</sub>

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Sとして

理論値 C, 51.79; H, 5.43; N, 6.04;

Cl, 22.93; S, 6.91

分析値 C, 51.79; H, 5.69; N, 6.05;

Cl, 22.86; S, 6.86

#### 実施例21

3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(6-  
クロロ-4(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-  
1-ナフトイル]チオモルホリン・塩酸塩

実施例1と同様の方法によって、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン1.0g、トリエチルアミン1.38gおよび6-クロロ-4-(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイルクロリド1.5gを用いて、融点195~200℃を有する標記目的化合物1.76gを得た。

元素分析値  $C_{21}H_{21}N_3O_2C_2H_5S \cdot H_2O$ として

理論値 C, 53.69; H, 6.30; N, 6.26;  
C, 15.85; S, 7.17

分析値 C, 53.72; H, 6.04; N, 6.28;  
C, 15.58; S, 7.07

#### 実施例22

3-ビペリジノメチル-4-[6,7-ジクロロ-4-(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイル]チオモルホリン・塩酸塩

実施例1と同様の方法によって、3-ビペリジノメチルチオモルホリン2.0g、トリエチルアミン2.2gおよび6,7-ジクロロ-4-(3H)-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ナフトイルクロリド3.52gを用いて、融点245~254℃(dec.)

ロマトグラフィーに付すると、先に溶出する光学活性異性体E<sub>1</sub>を0.8g、又、後に溶出する光学活性体E<sub>2</sub>1.0gがそれぞれ油状物質として得られた。

#### 参考例1

3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン・二塩酸塩

DL-チオモルホリン-3-カルボン酸5gをジオキサン-水の1対1混合溶媒40gに溶かしておき、0℃でトリエチルアミン23.6gを加えた。二炭酸ジ-tert-ブチルエステル8.16gを加え、30分攪拌した後、室温に戻し、さらに3時間攪拌した。溶媒をエバポレーターで濃縮した後、濃縮物を酢酸エチル100gに溶解し、クエン酸の飽和水溶液を用いて反応溶液のpHを4に合わせた。酢酸エチル-水系により抽出を行った後、有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、溶液を濃縮、残渣をヘキサン-酢酸エチルにより再結晶すると、アミノ基がBOC基で保護された化合物が6.0g得られた。(収率71%)

を有する標記目的化合物3.67gを得た。

元素分析値  $C_{21}H_{21}N_3O_2C_2H_5S$ として

理論値 C, 52.78; H, 5.70; N, 5.86;  
C, 22.26; S, 6.71

分析値 C, 53.00; H, 6.01; N, 5.60;  
C, 21.92; S, 6.47

#### 実施例23

(3R)-3-(1-ピロリジニル)メチル-4-(3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル)チオモルホリン

(3R)-3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン1g、トリエチルアミン2gを含む15gの塩化メチレン溶液に、-10℃にて、3-オキソ-5,6-ジクロロ-1-インダンカルボン酸クロリド3.0gを溶解した1.5gの塩化メチレン溶液を滴下する。終了後、-10℃にて1時間攪拌後、氷水に注ぎ、塩化メチレンにて抽出、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去すると、2種類の光学活性異性体の混合物が得られた。これを中圧ク

以上のようにして得られた化合物5.0gをテトラヒドロフラン100gに溶解した溶液の中に、窒素気流下、0℃でトリエチルアミン3.1g、次いでテトラヒドロフラン10gに希釈したピロリジン2.0gを加えた。1時間攪拌した後、テトラヒドロフラン10gに希釈したシアノリン酸エチル3.6gを加え、さらに5時間攪拌した。反応溶液中に水を加えて酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒濃縮を行い、残渣を酢酸エチル-ヘキサン系により再結晶し、4-tert-ブトキシカルボニル-3-(1-ピロリジニル)カルボニルチオモルホリン4.61g(収率74%)を得た。得られた化合物3.2gをメタノール50gに溶解させ、その中に4規定の塩酸-ジオキサン溶液13.1gを加えて、溶液を濃縮すると、白色結晶が得られるので、これをエタノールとエーテルから再結晶し、DL-3-(1-ピロリジニル)カルボニルチオモルホリン・一塩酸塩2.47gを得た。(収率96%)塩酸塩2.47gを20gの塩化メチレン中

特開平3-163068 (16)

に懸濁させ、12.5 ml の1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、有機層を分液、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒濃縮を行うとDL-3-(1-ピロリジニル)カルボニルチオモルホリン1.75 g (収率83%) が得られる。得られたアミド1.6 g を、テトラヒドロフラン200 ml に溶解し、氷冷、窒素気流下で、テトラヒドロフラン100 ml に懸濁した水素化リチウムアルミニウム1.0 g の中に滴下した。滴下終了後、硫酸ナトリウム・10水和物15 g を用いて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解し、塩化メチレンを用いて、セライト伊過を行い、溶媒を濃縮すると、3-(1-ピロリジニル)メチルチオモルホリン1.37 g が得られた。(93%) 得られたジアミン体26.0 mg を5 ml のジオキサンと混合し、4規定塩酸ジオキサン溶液150 ml で処理して、溶媒を濃縮し、標記化合物を35.4 mg 得た。(98%)

融点 21.8 ~ 22.0 °C

元素分析値 C, H, N, S % として

理論値 C, 41.70 ; H, 7.78 ; N, 10.80 ;  
S, 12.37 ; C, 27.35 ;  
分析値 C, 41.57 ; H, 8.04 ; N, 10.61 ;  
S, 12.25 ; C, 27.30

特許出願人 三共株式会社  
代理人 弁理士 大野彰夫